

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију: 14. 12. 2023. године, Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. др Радновић Драган	редовни професор	Микробиологија 11. 10. 2011.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. др Симеуновић Јелица	редовни професор	Микробиологија 15. 06. 2020.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет		ментор
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. др Ђан Михајла	редовни професор	Генетика 17. 07. 2018.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
4. др Павић Александар	виши научни сарадник	Молекуларна биологија и токсикологија 27. 03. 2019.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Универзитет у Београду, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
5. др Благојевић Дајана	доцент	Микробиологија 26. 05. 2022.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет		члан

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Име, име једног родитеља, презиме: Петар (Горан) Давидовић 2. Датум рођења, општина, држава: 22. 04. 1993. Нови Сад, Србија 3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, мастер академске студије, мастер биолог 4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2017. година, Доктор наука – еколошке науке
III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
„Токсичност одабраних сојева цијанобактерија у <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> тестовима“
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.</p> <p>Докторска дисертација кандидата Петра Давидовић „Токсичност одабраних сојева цијанобактерија у <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> тестовима“ припада научној области Биологија, ужа научна област Микробиологија. Написана је на српском језику, а сажетак је дат на српском и енглеском језику у кључној документацијској информацији.</p> <p>Испред основног текста дисертације налазе се насловна страна, захвалница, кључна документацијска информација, и садржај. Дисертација је написана на 229 страница А4 формата и подељена је на 7 поглавља: 1. Увод, 2. Циљеви истраживања, 3. Материјал и методе, 4. Резултати и дискусија, 5. Закључак, 6. Литература и 7 Прилог. На крају основног текста дисертације налази се кратка биографија аутора, док се План третмана података налази на крају документа. Главни текст дисертације садржи 26 табела и 55 слика (графикони) и фотографија, док прилог обухвата 4 табеле. Укупно је цитирано 508 публикација.</p>

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је коректно и прецизно формулисан. Одражава предмет, садржај и циљ истраживања.

Поглавље **Увод** је подељено на шест потпоглавља у којима су детаљно анализирана досадашња сазнања везана за цијанобактеријску токсичност, проблеме у вези детекције и анализе токсичности ових организама као и потенцијални правци за продубљивање и разумевање ове области. Приказане су опште морфолошке и физиолошке карактеристике цијанобактерија, као и различити аспекти њихове интеракције са живим организмима и екосистемима у целини. Детаљно је описан проблем цијанобактеријског цветања као и познате директне и индиректне негативне последице цветања по здравље људи и животиња. Наведени су најзначајнији фактори који доприносе појави овог феномена уз посебан осврт на органогене елементе азот и фосфор као есенцијалне нутријенте који диктирају стопу раста и продукцију метаболита код цијанобактерија. Токсичност цијанобактерија је темељно анализирана, укључујући класификацију најзначајнијих група цијанотоксина, идентификоване продуценте, као и механизме токсичности на нивоу различитих организама. У овом поглављу је дат свеобухватан приказ најчешће примењиваних биотестова за евалуацију цијанобактеријске токсичности. Такође су обрађени до сада утврђени аспекти биосинтезе цијанотоксина и описани су биосинтетски генски кластери укључени у продукцију ових токсина. Наглашен је значај свеобухватног испитивања токсичности цијанобактеријских сојева различитог порекла и специфичних фактора који могу утицати на њихову токсичност. Представљен је проблем недостатка универзалне методе за детекцију цијанотоксина и штетних ефеката које изазивају код живих организама и предложена употреба различитих приступа, од имунолошких есеја и различитих типова биотестова са модел организмима до молекуларно-генетичких и -omics метода.

Комисија сматра да је поглавље Увод систематично и свеобухватно написано и да је дат комплетан увид у предмет истраживања ове докторске дисертације. С обзиром на недостатак информација о токсичности цијанобактеријских сојева са подручја Србије, фактора који могу утицати на њихову токсичност и механизма деловања на различитим нивоима биолошких система, Комисија сматра да је на јасан начин истакнута оправданост и значај даљих истраживања у овој области. Анализом овог поглавља Комисија констатује да је кандидат изложио најважније научне податке, неопходне за постављање јасно дефинисаних Циљева истраживања.

Циљеви истраживања докторске дисертације: Детекција и карактеризација акутне токсичности цијанобактеријских сојева користећи *in vivo* тестове токсичности са бескичмењачким (*Artemia salina*, *Daphnia magna*) и кичмењачким (*Danio rerio*) акватичним модел организмима. Анализа релативних промена у експресији одабраних гена код модел организама *Daphnia magna* и *Danio rerio*, како би се идентификовали молекуларно-генетички и физиолошки путеви на које испитивана токсична једињења цијанобактерија делују на датим модел организмима. Евалуација цитотоксичног и неуротоксичног потенцијала испитиваних сојева у тесту са ћелијском линијом хуманог неуробластома SH-SY5Y. Испитивање утицаја релевантних еколошких фактора (доступност нутријената, период осветљености) и фазе раста на токсичност одабраних сојева у *Artemia salina* биотесту. Детекција микроцистина у узорцима сојева цијанобактерија применом ELISA теста. Секвенцирање генома сојева цијанобактерија, формирање колекције секвенци сојева и употреба биоинформатичких метода за детекцију *тсу* гена одговорних за продукцију микроцистина, као и детекција генских кластера одговорних за биосинтезу најзначајнијих познатих група цијанотоксина.

Комисија сматра да су циљеви правилно дефинисани и да су у складу са пријавом теме и садржајем докторске дисертације.

Поглавље **Материјал и методе рада** садржи пет потпоглавља у којима је дат детаљан опис тестирањих цијанобактеријских сојева и метода примењених у циљу реализације постављених циљева. У првом потпоглављу кандидат је представио порекло и карактеристике испитиваних

сојева, специфичне параметре њихове култивације и припреме екстраката који су примењени у даљем тестирању. Наредна два потпоглавља садрже опис метода коришћених за испитивање акутне токсичности цијанобактеријских сојева. Детаљно су објашњене методе коришћења биотестова са модел организмима *Daphnia magna* и *Danio rerio*, како на нивоу целог организма, тако и на молекуларном нивоу, уз детекцију релативних промена у експресији циљних гена применом RT-PCR-а. У трећем потпоглављу је описана процедура за процену цитотоксичног и неуротоксичног потенцијала тестираних сојева коришћењем ћелијске линије хуманог неуробластома *in vitro* уз примену МТТ теста. Четврто потпоглавље се односи на методе примењене за испитивање утицаја различитих егзогених фактора током култивације и фаза раста на токсичност цијанобактеријских сојева применом биотеста *Artemia salina*. У последњем потпоглављу су описане процедуре за процену генетичког и биохемијског капацитета сојева за продукцију токсина, што је подразумевало секвенцирање читавих генома девет тестираних сојева и накнадну биоинформатичку анализу података, као и директну детекцију продукованих токсина ELISA тестом. Применом GraphPad Prism 9 софтвера добијени резултати су статистички обрађени употребом анализе варијансе (ANOVA) и Dunnet пост хок тестова.

Комисија сматра да су примењене методе савремене, детаљно описане и у потпуности у складу са наведеним циљевима истраживања. Одабране методе статистичке обраде података у потпуности одговарају спроведеном истраживању.

Поглавље **Резултати и дискусија** је подељено на пет потпоглавља која садрже текстуални приказ резултата, заједно са илустрацијама (40) и табелама (18). Ово поглавље такође укључује свеобухватно тумачење и поређење добијених резултата са резултатима релевантних истраживања. У првом потпоглављу су приказани резултати тестирања акутне токсичности цијанобактеријских сојева у биотестовима са читавим организмима, што је подразумевало тест имобилизације јединки са врстом *D. magna* и тест са ембрионима зебрица (*D. rerio*). Дефинисане су граничне ефективне концентрације испитиваних екстраката и процењена ефикасност примењених тестова у детекцији и карактеризацији цијанобактеријске токсичности. Наредно поглавље се односи на резултате анализе релативних промена у експресији циљних гена код модел организама *D. magna* и *D. rerio*, где су издвојени гени који су показали највећу осетљивост након експозиције и који су окарактерисани као потенцијални осетљиви маркери излагања токсичним сојевима цијанобактерија. У трећем потпоглављу су представљени резултати акутне токсичности испитиваних сојева у биотесту са рачићима *Artemia salina* и утицај различитих фактора и фазе раста на модулацију њихове токсичности. Утврђене су граничне леталне концентрације екстраката у овом тесту, квантификован је утицај фактора култивације и установљене вредности њиховог оптималног интензитета након којих нема значајних промена у токсичности сојева. Наредно поглавље садржи резултате утврђивања цитотоксичности и неуротоксичности одабраних сојева *in vitro* у тесту са ћелијском линијом хуманог неуробластома SH-SY5Y. У последњем поглављу су приказани и анализирани резултати детекције микроцистина у културама одабраних цијанобактеријских сојева помоћу ELISA теста. Поред тога, последње поглавље садржи и резултате секвенцираних генома сојева, који су анализирани применом биоинформатичких алата у циљу утврђивања токсигеног потенцијала сојева, односно присуства биосинтетских генских кластера укључених у производњу најзначајнијих група цијанотоксина.

Комисија сматра да су резултати прегледно и недвосмислено приказани, логично организовани и промишљено упоређени са доступним истраживањима. Резултати испуњавају циљеве дисертације. Закључци су правилно изведени на основу добијених резултата и дискусије, а формулисани су јасно и у складу са постављеним циљевима и хипотезама докторске дисертације.

Поглавље **Литература** обухвата укупно 508 **литературних јединица** из водећих међународних часописа и научних књига које су цитиране на одговарајући начин, а избор референци је примерен тематици ове дисертације.

На основу одабраних литературних извора Комисија закључује да је направљен систематичан и

свеобухватан преглед доступне литературе и да кандидат показује добро познавање области и предмета истраживања дисертације.

Прилог садржи 4 табеле у којима су приказане стопе морталитета забележене у биотесту *A. salina* приликом тестирања сваког од четири испитана фактора култивације, као и израчунате граничне LC₅₀ вредности.

Комисија констатује да су сва поглавља написана на адекватан начин и позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1. **Davidović P.**, Blagojević D., Lazić G., Simeunović J. (2022): Gene expression changes in *Daphnia magna* following waterborne exposure to cyanobacterial strains from the genus *Nostoc*. Harmful Algae 115:102232. doi: 10.1016/j.hal.2022.102232. **(M21a)**
2. **Davidović P.**, Blagojević D., Meriluoto J., Simeunović J., Svirčev Z. (2023): Biotests in Cyanobacterial Toxicity Assessment—Efficient Enough or Not? Biology, doi: 12(5), 711. <https://doi.org/10.3390/biology12050711>. **(M21)**
3. Blagojević D., Babić O., Kaišarević S., Stanić B., Mihajlović V., **Davidović P.**, Marić P., Smital T., Simeunović J. (2021). Evaluation of cyanobacterial toxicity using different biotests and protein phosphatase inhibition assay. Environmental Science and Pollution Research, 28(35):49220-49231. doi: 10.1007/s11356-021-14110-2. **(M22)**
4. **Davidović P.**, Blagojević D., Babić O., Simeunović J. (2019): The influence of nitrogen and growth phase on the toxicity of the cyanobacterial strain *Microcystis* PCC 7806. Zbornik Matice srpske za prirodne nauke, 136, pp 89-100. doi: <https://doi.org/10.2298/ZMSPN1936089D>. **(M51)**
5. Babić O., Blagojević D., Simeunović J., **Davidović P.** (2017): Impact of cyanobacterial strains on gene expression in zebrafish ~ *Danio rerio* and zooplankton ~ *Daphnia magna*. Workshop Cyanotoxins - toxicity, health and environmental impact (1; Novi Sad; 2017). **(M34)**
6. **Davidović P.**, Blagojević D., Simeunović J. (2019): The Influence of phosphorus on the toxicity of the selected cyanobacterial strains. Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregion Conference on Environment and Health (21; Novi Sad; 2019). **(M34)**
7. Simeunović J., **Davidović P.**, Blagojević D., Svirčev Z., Babić O. (2019): Impact of water cyanobacterial strain *Oscillatoria* K3 on gene expression in zooplankton *Daphnia magna*. International Conference on Toxic Cyanobacteria (11; Krakow; 2019), pp 254-254. **(M34)**
8. **Davidović P.**, Babić O., Blagojević D., Simeunović J. (2020): Effects of the Cyanobacterial Strain *Nostoc* Z1 on Gene Expression in *Daphnia magna*. Natural Toxins, Environmental Fate and Safe Water Supply (NaToxAq 2020) (1; Copenhagen; 2020). pp 74-74. **(M34)**
9. **Davidović P.**, Blagojević D., Tešić B., Andrić N., Simeunović J. (2022): Akutna toksičnost cijanobakterija roda *Oscillatoria* u biotestovima *Artemia salina* i *Danio rerio*. Kongres biologa Srbije (3; Zlatibor; 2022), pp 238-238. **(M34)**
10. **Davidović P.**, Tanurdžić M., Blagojević D., Matić I., Đan M., Simeunović J. (2023): Using bioinformatics tools to evaluate the toxigenic potential of the cyanobacterial strain *Oscillatoria nigro-viridis* K3. Kongres toksikologa Srbije - Congress of the Toxicologists of Serbia (13; Beograd; 2023), pp 93-94. **(M34)**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

Применом акутних тестова токсичности (*D. magna*, *A. salina*, *D. rerio*) утврђено је да су сви тестирани сојеви цијанобактерија испољили токсично деловање у бар једном примењеном биотесту. Регистрована токсичност је у већини случајева имала дозно и временски зависан

карактер и представљала је сој или род-специфично својство.

У биотесту *D. magna* на нивоу читавог организма нису забележени летални ефекти код више од 25% јединки изложених деловању испитиваних аутохтоних сојева. Највећа токсичност је утврђена за референтни сој *Microcystis aeruginosa* PCC 7806 при највећој примењеној концентрацији екстракта. Резултати теста потенцијално указују на специфичну отпорност овог модел организма ка токсичним ефектима метаболита присутних у екстрактима тестираних сојева.

Резултати испитивања у тесту *D. rerio* су указали на потенцијал екстраката сојева да изазову низ сублеталних токсичних ефеката у различитим фазама развоја зебрица. Врста и интензитет забележених ефеката су у великој мери зависили од специфичног соја, концентрације екстраката и дужине излагања јединки. Највећа токсичност је забележена у случају водених сојева *Oscillatoria* K3 и *Oscillatoria* Z1, при чему су регистровани ефекти били слични до сада описаним ефектима деловања цитотоксина цилиндроспермопсина.

Резултати истраживања генске експресије на нивоу модел организма *D. magna* су пружили нови увид у улогу гена везаних за детоксикацију, раст и репродукцију у одговору јединки дате врсте на излагање потенцијално токсичним метаболитима тестираних цијанобактерија. Гени укључени у процесе детоксикације (*cyp360A8*, *gst* и *p-gp*) су се показали као осетљивији молекуларно-генетички индикатори токсичности цијанобактерија, с обзиром на то да су статистички значајне промене и њиховој експресији уочене након излагања екстрактима седам од укупно десет тестираних цијанобактеријских сојева.

Добијени резултати релативних промена у експресији циљних гена код модел организма *D. rerio*, указали су на то да одабрани генски маркери могу бити релевантни у предикцији утицаја цијанобактеријске токсичности и раном препознавању њених ефеката код акватичних кичмењака. Значајне промене су примећене у експресији гена укључених у сигналне путеве метаболизма ксенобиотика (*ahr2*, *cyp1A1* и *abcb4*) и индикатора ЕР стреса (*bip*). Констатовани су статистички значајни ефекти цијанобактеријских сојева *Anabaena* C2, *Anabaena* C5, *Nostoc* Z1 и *Oscillatoria* K3, који су се огледали у утицају њихових екстраката на ензиме прве фазе процеса детоксикације. Забележена је статистички значајна индукција *abcb4* гена након излагања екстрактима сојева *Microcystis aeruginosa* PCC 7806, *Nostoc* LC1B, *Oscillatoria* K3 и *Oscillatoria* Z1, што указује на активацију *p-gp* посредованог мултиксенобиотичког механизма резистенције. Како су слични ефекти примећени код јединки *D. magna*, ови резултати указују на могућу умешаност истог механизма елиминације токсичних цијанобактеријских једињења код оба модел организма.

Резултати анализе утицаја цијанобактеријских сојева на релативну експресију одабраних гена код бескичмењачког (*D. magna*) и кичмењачког (*D. rerio*) модел организма говоре у прилог томе да је већина тестираних сојева у оба случаја нарушила хомеостазу датих организама испољавајући ефекат пре свега на процесе укључене у детоксикацију и метаболизам ксенобиотика.

У акутном тесту *A. salina* регистрован је токсичан ефекат свих тестираних сојева. Највећу токсичност су испољили акватични сојеви *Microcystis aeruginosa* PCC 7806, *Oscillatoria* DTD-Веђеј, *Oscillatoria* K3 и *Oscillatoria* Z1, док су најмању токсичност показали сојеви *Nostoc* 2S1 и *Nostoc* 2S3B.

Испитивањем утицаја концентрације нутријената есенцијалних за раст цијанобактерија на токсичност тестираних сојева, утврђена је позитивна корелација између концентрације азота и токсичности сојева. Резултати су јасно показали да је већина сојева испољила већу токсичност када су гајени у азотом богатим окружењу, што указује на значај овог органогеног елемента за процесе синтезе токсичних метаболита код тестираних сојева.

У условима оптималних концентрација азота, утврђено је да доступна количина фосфора има стимулативан ефекат на токсичност већине испитаних сојева све до прага од 0.04 g L^{-1} , након чега нису примећене значајне промене. Ови резултати указују на то да испитивани сојеви испољавају највећу токсичност при концентрацијама фосфора које се сматрају оптималним за раст цијанобактерија.

Резултати истраживања ефекта светлосног режима на токсичност тестираних цијанобактерија пружају први доказ о постојању везе између периода осветљености и испољене токсичности ка акватичним организмима. Примећене су сличности у одговору сојева који припадају истом цијанобактеријском роду на продужено излагање светлости током култивације (дуже од 12h). Ови резултати наглашавају важност светлости као абиотичког фактора који може значајно утицати на синтезу токсичних једињења код цијанобактеријских сојева присутних у животној средини, као и на потребу за даљим истраживањем механизма који леже у основи ових ефеката.

Испитивањем утицаја фазе раста на токсичност цијанобактерија констатовано је да је највећа токсичност забележена у случају екстраката већине сојева добијених након 21 и 35 дана култивације, односно након уласка у стационарну фазу и током трајања стационарне фазе раста. Резултати су потврдили да се код таквих тестираних сојева најинтензивнија продукција токсичних метаболита дешава током стационарне фазе раста. Утврђено је такође значајно прогресивно повећање токсичности свих сојева рода *Oscillatoria* током експоненцијалне и након уласка у стационарну фазу раста, што имплицира континуирану продукцију токсичних једињења током све три фазе раста у случају сојева овог рода.

Анализом утицаја цијанобактеријских екстраката на хумане ћелије неуробластома, утврђена је дозно зависна цитотоксичност већине испитиваних сојева, при чему је токсичност већа од 50% констатована само у случају највише примењене концентрације екстраката четири соја. Забележена је такође варијабилност у одговору ћелија на продужено време експозиције, где је токсичност сојева рода *Nostoc* опадала са дужим излагањем, док су се ефекти сојева родова *Oscillatoria* и *Anabaena* интензивирали након 72h излагања. Ова правилност указује на другачији састав екстраката сојева у односу на припадност роду и на другачији механизам њиховог токсичног деловања на нивоу испитиваних ћелија. Такође, добијени резултати истичу важност излагања тестиране ћелијске линије токсинима цијанобактерија током дужег временског периода у циљу идентификације хроничних неуротоксичних ефеката на ћелијском нивоу.

Применом ELISA теста, утврђен је веома низак садржај MC-LR еквивалената у екстрактима већине испитиваних сојева. Такви резултати сугеришу да се микроцистини и нодуларини не могу сматрати узрочним агенсима испољене токсичности сојева у примењеним биотестовима, већ да су за то заслужна токсична једињења другог типа.

На основу резултата биоинформатичке анализе секвенцираних генома утврђена је изузетна разноликост метаболичких путева анализираних сојева цијанобактерија. Кластери гена за биосинтезу микроцистина (*mcyA*, *B*, *C* и *H*) су детектовани искључиво у геному терестричног соја *Nostoc* LC1B, што је у складу са резултатима добијеним ELISA тестом. Такође, у геномима водених сојева *Oscillatoria* K3 и *Oscillatoria* Z1 откривено је са значајном покривеношћу присуство биосинтетског генског кластера за продукцију цитотоксина цилиндроспермопсина. Анализом генома осталих сојева тестираних цијанобактерија откривени су генски кластери за продукцију специфичних токсичних једињења (анабенопептин, микровиридин J, микровиридин H9, јамајкамид A, сцитоцикламид A, ностоклид H9, хектохлорин и пуваинафицин Ф) који не припадају најзначајнијим групама цијанотоксина.

Резултати геномске анализе формиране колекције секвенци генома тестираних сојева пружају драгоцен увид у метаболички потенцијал цијанобактерија и указују на то да би примена одговарајућих биоинформатичких алатки и приступа требало да иде у правцу примене хибридног модела у склапању генома у циљу прецизније и поузданије идентификације кластера одговорних за биосинтезу токсичних метаболита цијанобактерија. Секвенцирање читавих генома тестираних сојева представља значајан допринос ове докторске дисертације са аспекта формирања колекције секвенци генома аутохтоних водених и земљишних сојева цијанобактерија изолованих са подручја Републике Србије, представљајући прва таква истраживања на овим просторима.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Експериментални дизајн је адекватно изведен, са систематичним и логички структурисаним приступом који омогућава ефикасну компаративну анализу различитих метода. Кандидат је успешно обрадио и консолидовао значајан обим налаза у кохерентне јединице. Резултати истраживања су јасно и прецизно представљени, поткрепљени бројним табелама, графиконима и сликама и подвргнути темељној интерпретацији у ширем контексту релевантне литературе. На основу детаљне и научно утемељене дискусије изведени су закључци који дају одговоре на циљеве постављене у пријави ове докторске дисертације.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања и потврђује усклађеност докторске дисертације са назначеном темом, планом и циљевима.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Комисија закључује да је ова дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Комисија закључује да ова дисертација садржи све битне елементе:

Тема истраживања је добро дефинисана и оправдана и постављени су одговарајући циљеви истраживања. Обезбеђен је темељан преглед досадашњих литературних података и добар увод у проблематику истраживања. Коришћене су одговарајуће и савремене методе, а примењене процедуре су описане јасно и систематично. Резултати истраживања су приказани јасно и објективно и извршена је научно заснована критичка дискусија на основу доступне литературе. Закључци су разумљиво и правилно изведени.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Комисија сматра да ова докторска дисертација представља оригиналан допринос науци. Спроведено истраживање обезбеђује нове податке о токсичности аутохтоних сојева цијанобактерија и различитим аспектима њихове интеракције са акватичним бескичмењацима и кичмењацима. У раду је испитана и упоређена ефикасност и осетљивост примењених биотестова у детекцији и карактеризацији токсичности цијанобактерија и истакнут је значај комбиновања метода и испитивања токсичности на различитим нивоима биолошке организације. Резултати анализе релативних промена генске експресије на нивоу модел организама *D. magna* и *D. rerio* су пружили нови увид у улогу гена везаних за детоксикацију, раст и репродукцију у одговору на излагање потенцијално токсичним метаболитима цијанобактерија. Резултати анализе утицаја цијанобактеријских сојева на релативну експресију гена код бескичмењачког (*D. magna*) и кичмењачког (*D. rerio*) модел организма говоре у прилог томе да је већина тестираних сојева у оба случаја нарушила хомеостазу организма испољавајући ефекат пре свега на процесе укључене у детоксикацију и метаболизам ксенобиотика. Додатно, резултати су указали на активацију *p-gr* посредованог мултиксенобиотичког механизма резистенције код оба испитивана модел организма, што указује на могућу умешаност истог механизма елиминације токсичних једињења тестираних цијанобактеријских сојева.

Иако је познато да различити фактори животне средине утичу на раст цијанобактерија и производњу цијанотоксина, степен њиховог утицаја на токсичност и леталност код акватичних организма је недовољно истражен. У оквиру ове докторске дисертације утврђена је позитивна корелација између концентрације азота и токсичности већине испитаних сојева као и стимулативно дејство фосфора на токсичност до дефинисаног прага. Такође је окарактерисана до сада неистражена веза између периода осветљености и токсичности испитаних сојева цијанобактерија, као и сличност у одговору сојева који припадају истом роду на продужено излагање светлости. Поред тога, утврђено је да се код тестираних сојева најинтензивнија продукција токсичних метаболита дешава током стационарне фазе раста. Ови налази имају кључне импликације у процени ризика када се ради о акватичним екосистемима, као и заштити здравља људи и животиња.

Примењене геномске и биоинформатичке анализе значајно доприносе разумевању метаболичког потенцијала цијанобактерија. Посебно значајан допринос ове докторске дисертације огледа се у формирању колекције секвенци генома тестираних аутохтоних водених и земљишних сојева цијанобактерија изолованих са подручја Републике Србије, што представља прво истраживање тог типа на овим просторима. С обзиром на сталну потребу за допуњавањем геномских база цијанобактерија на светском нивоу, резултати ових истраживања ће значајно допринети истраживањима у овој области због доступности нових 9 секвенцираних генома који припадају родовима *Anabaena*, *Nostoc* и *Oscillatoria*.

Напомена: докторска дисертација је прошла проверу оригиналности применом софтвера за детекцију плагијаризма iThenticate, који је показао да "similarity index" износи 6% (према упутству произвођача све вредности испод 15% представљају оригиналан рад).

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Комисија сматра да дисертација нема недостатака, јер су испуњени задати циљеви истраживања и добијени су резултати који представљају оригиналан и значајан допринос у области Микробиологије.

X ПРЕДЛОГ:

На основу наведеног, комисија предлаже:

а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;

На основу укупне оцене докторске дисертација, Комисија предлаже да се **прихвати** позитивна оцена докторске дисертације под насловом „Токсичност одабраних сојева цијанобактерија у *in vitro* и *in vivo* тестовима“ и да се кандидату Петру Давидовићу **одобри одбрана**.

У НОВОМ САДУ, 04. 01. 2024.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

др Драган Радновић, редовни професор
Универзитет у Новом Саду,
Природно-математички факултет,
председник

др Јелица Симеуновић, редовни професор
Универзитет у Новом Саду,
Природно-математички факултет,
ментор

Др Михајла Ђан, редовни професор
Универзитет у Новом Саду,
Природно-математички факултет,
члан

Др Александар Павић, виши научни
сарадник
Универзитет у Београду,
Институт за молекуларну генетику и
генетичко инжењерство, члан

Др Дајана Благојевић, доцент
Универзитет у Новом Саду,
Природно-математички факултет,
члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.